

令和5年12月6日
医 薬 局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] 頭部用経皮末梢神経電気刺激装置
[販 売 名] レリビオン
[申 請 者] 沢井製薬株式会社
[申 請 日] 令和4年12月26日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和5年12月6日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績評価の調査期間は6年とし、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 片頭痛の急性期治療に対する診断及び治療に十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、対象となる患者に対して適切な情報提供と指導を行うよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 慢性片頭痛及び18歳未満の症例について、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告書

令和5年10月27日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [類 別]: 器12 理学診療用器具
- [一 般 的 名 称]: 頭部用経皮末梢神経電気刺激装置
- [販 売 名]: レリビオン
- [申 請 者]: 沢井製薬株式会社
- [申 請 年 月 日]: 令和4年12月26日
- [審 査 担 当 部]: 医療機器審査第二部

審査結果

令和 5 年 10 月 27 日

- [類 別]: 器 12 理学診療用器具
[一般的名称]: 頭部用経皮末梢神経電気刺激装置
[販売名]: レリビオン
[申請者]: 沢井製薬株式会社
[申請年月日]: 令和 4 年 12 月 26 日

【審査結果】

「レリビオン」（以下「本品」という。）は、片頭痛の急性期治療を目的として、頭部の表層にある三叉神経及び後頭神経を刺激するように設計された頭部装着型の外部神経刺激装置である。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、電気的安全性、電磁両立性、生物学的安全性、機械的安全性、安定性及び耐久性並びに性能に関する資料が提出され、特段問題ないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、前兆の有無を問わない片頭痛患者を対象に海外で実施された多施設共同前向き無作為化二重盲検並行群間比較試験（RIME 試験）の成績が提出された。

有効性主要評価項目「治療開始 2 時間後に片頭痛の疼痛が緩和した被験者の割合」の成績は、治療群 60.00%、対照群 37.29%（群間差 22.71 ポイント、 $p=0.0180$ ）であり、事前に設定された群間差 20 ポイントを上回った。副次評価項目「治療開始 2 時間後に片頭痛が消失した被験者の割合」についても、治療群 46.00%、対照群 11.86%と治療群で高く、本品による治療の臨床的有効性が確認された。

安全性評価項目「被験者登録時から試験終了時までの有害事象の発生率（被験機器との因果関係の有無を問わない）」の成績は、治療群で 8 例 12 件（11.94%）、対照群で 2 例 9 件（3.13%）であり、いずれも軽度から中等度の予期された事象でほとんどが介入なしに回復したことから、安全性について特段の懸念はないと判断した。

一方、RIME 試験において、片頭痛の反復に対する有効性の一貫性については十分に評価されておらず、頭痛が緩和しない場合に用いるレスキュー薬の使用も約 30%の患者で認められた。片頭痛発作を確実にかつ速やかに消失させ、日常生活等への影響を最小限にすることが、片頭痛に対する急性期治療の目的であることを踏まえると、本品単独でこれを達成することは難しく、本品を使用する際には、本品の効果が不十分な場合や本品が装着できない状

況も考慮し、薬物療法と本品を組み合わせた治療戦略を立てる必要があると考える。現時点では、片頭痛に対する確立された治療法である薬物療法を第一選択とし、本品については、薬物療法と補完的に使用する新しい治療選択肢として位置づけることが適切と判断した。

片頭痛の急性期治療として確立されている薬物療法も、その不応、不適、副作用・副反応によるアドヒアランスの低下、薬物乱用頭痛などの課題があり、これにより日常生活に支障をきたしている片頭痛の患者にとって、比較的安全性の高い非薬物療法である本品の有用性はあると判断した。

本品は片頭痛の急性期治療に使用される本邦初のニューロモデュレーション（電気や磁気等の刺激により神経機能を調整する治療法）機器である。本品を有効かつ安全に国内導入するためには、片頭痛に対する診断及び標準治療に十分な知識と経験のある医師が、本品の臨床的位置づけや使用方法、治療成績などを十分に理解し、対象となる患者に対して適切な情報提供と指導を行った上で、本品の適正使用に努めることが重要と考える。

また、使用成績調査により、設定される安全対策の充足性や RIME 試験の対象とはならなかった患者を含む本邦の実臨床における有効性及び安全性を確認するとともに、必要に応じてリスク低減化や適正使用に関する追加措置を講ずることが必要と判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

<使用目的>

本品は、頭部へ経皮的に電気神経刺激を与えることによって、片頭痛（前兆期症状の有無を問わない）発作時の急性期治療において疼痛緩和の目的で使用される。

<承認条件>

1. 片頭痛の急性期治療に対する診断及び治療に十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、対象となる患者に対して適切な情報提供と指導を行うよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 慢性片頭痛及び 18 歳未満の症例について、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告

令和5年10月27日

審議品目

- [類 別]: 器 12 理学診療用器具
- [一 般 的 名 称]: 頭部用経皮末梢神経電気刺激装置
- [販 売 名]: レリビオン
- [申 請 者]: 沢井製薬株式会社
- [申 請 年 月 日]: 令和4年12月26日（製造販売承認申請）
- [申請時の使用目的]: 本品は、頭部へ経皮的に電気神経刺激を与えることによって、片頭痛（前兆期症状の有無を問わない）の急性期治療において疼痛緩和の目的で使用される。

[目次]

1. 審議品目の概要	6
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要.....	7
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料.....	7
ロ. 仕様の設定に関する資料	10
ハ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料.....	13
ニ. リスクマネジメントに関する資料	15
ホ. 製造方法に関する資料	15
ヘ. 臨床試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	15
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	35
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断	37
4. 総合評価	37

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ICHD	International Classification of Headache Disorders	国際頭痛分類
ITT	Intention To Treat	割り付けられたすべての集団
MBS	Most Bothersome Symptom	最も煩わしい症状
mITT	modified Intention To Treat	一部修飾した割り付けられたすべての集団
MOH	Medication Overuse Headache	薬物乱用頭痛
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬

1. 審議品目の概要

「レリビオン」(以下「本品」という。)は、片頭痛の急性期治療を目的として、頭部の表層にある三叉神経及び後頭神経を電気刺激するように設計された頭部装着型の外部神経刺激装置である。本品は、Relivion デバイス (ヘッドセット)、充電器、電極パッド、患者用モバイルアプリケーション及び医師用インターフェースから構成される (図 1)。

本品のヘッドセットには、患者の頭皮に接触する 3 対の出力電極 (前頭部に 2 対、後頭部に 1 対) が内蔵されており、ヘッドセットを装着した際に、前頭部の 2 対の電極は三叉神経枝 (眼窩上神経及び滑車上神経) に、後頭部の 1 対の電極は後頭神経枝 (大後頭神経) に向けて配置される。刺激装置で生成された刺激パルスが電極を介して患者の頭皮に送達され、三叉神経枝及び後頭神経枝を電気刺激する。ヘッドセットの電極間の距離は、頭部表層の神経刺激が最適となるように設計されている。電気刺激が脳幹部に存在する三叉神経頭髄複合に作用し、ノルエピネフリン (青斑核) やセロトニン (縫線核) などの抗侵害受容性神経伝達物質が放出されることで、痛みを抑制すると考えられている。



図 1 本品の外観図

患者用モバイルアプリケーション及び医師用インターフェースは、使用者の利便性を高めるためにオプションとして提供される。患者用モバイルアプリケーションの主な機能は、治療頻度、刺激強度、治療時間等の治療プロトコルの追跡や、患者の頭痛状態、服薬の有無等の記録である。医師用インターフェースでは、医師が患者用モバイルアプリケーションで記録されたデータを確認することができるほか、治療時間等の推奨治療法を患者用モバイルアプリケーションに送信することができる。

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概要は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）第3章第5節に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

片頭痛は、日常生活に支障をきたす一次性頭痛の1つであり、50歳未満において日常生活に支障をきたす原因の第3番目に位置付けられる疾患である¹。本邦において15歳以上の年間有病率は8.4%と報告されており²、一般的に若年～中年の女性に多い疾患であるが、高校生及び中学生においてもそれぞれ9.8%、4.8%と高い有病率を示す特徴がある^{3,4}。

片頭痛の診断は、国際頭痛学会が提唱した分類と診断基準により、国際的に標準化されており、本邦においても国際頭痛分類第3版（ICHD-3）⁵の診断基準が導入されている。ICHD-3における片頭痛の分類のうち、主要な片頭痛は「前兆のない片頭痛」及び「前兆のある片頭痛」である。「前兆のない片頭痛」は、片側性、拍動性、中等度～重度の強さで4～72時間持続する頭痛発作を繰り返す。「前兆のある片頭痛」は、頭痛の発生前に、数分間持続する片側性完全可逆性の視覚症状、感覚症状等の発作が起こる。また、ICHD-3では、頭痛が15日/月以上の頻度で3か月を超えて起こり、少なくとも8日/月の頭痛は片頭痛の特徴を持つ場合に「慢性片頭痛」とされる⁵。片頭痛の病態生理については未だ確定的な機序は示されていないが、前兆には皮質拡張性抑制、片頭痛発作には頭蓋内・硬膜血管に分布している三叉神経の関与が考えられている⁶。

片頭痛の急性期治療では、片頭痛発作を確実かつ速やかに消失させ、患者の機能を回復させることが重要であり、国内外において治療の第一選択は薬物療法とされ、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs、以下「NSAIDs」という。）、トリプタン系薬剤等が使用されている⁶。薬物療法における一般的な課題として、

一部の患者に対して治療効果が十分に得られないこと、有害事象の発生による患者のアドヒアランス低下、3 か月を超える定期的な乱用により薬物乱用頭痛（Medication Overuse Headache、以下「MOH」という。）をきたす可能性などが指摘されている。

ニューロモデュレーションは、末梢神経や頭蓋内神経領域を電気や磁気で刺激することにより神経機能を調整する治療法であり、海外では近年、片頭痛治療にも応用されている非薬物療法である。非侵襲的なニューロモデュレーション機器として、海外では、非侵襲的迷走神経刺激、経皮的三叉神経刺激、単発経頭蓋磁気刺激、経皮的複合後頭神経・三叉神経刺激、遠隔電気ニューロモデュレーションなどの機器が、片頭痛治療に臨床応用されている。米国頭痛学会のコンセンサス・ステートメントにおいては、非侵襲的ニューロモデュレーションは、片頭痛と診断されたすべての患者に治療の提供が可能であるとされている⁷。特に、薬物療法を避けたい患者や、トリプタン系薬剤の忍容性が低い又は禁忌である患者には、非侵襲的ニューロモデュレーションの使用が提案されている。

本品は、非侵襲的に後頭神経と三叉神経を同時に刺激することで、片頭痛の急性期治療において疼痛緩和の目的で使用されるニューロモデュレーション機器である。本品による片頭痛に対する急性期治療の有効性及び安全性を評価することを目的に、2018 年より RIME 試験が実施された。RIME 試験実施中に生じた電極接点不良の改善等のため、RIME 試験実施中及び実施後に 3 回にわたりヘッドセットの後頭部電極及びフレーム部分の設計変更が実施された。本品と治験機器の差分について表 1 に示す。RIME 試験における有効性は表 1 ①の変更実施後に得られたデータを用いて、安全性は表 1 ①の変更実施前に得られたデータを含む集団と含まない集団の両方で解析された。また、表 1 に示す変更前後で電気刺激の条件は同一であることから、RIME 試験成績を用いた本品の有効性及び安全性の評価が可能である旨が申請者より説明されている。

表 1 RIME 試験で用いた治験機器と本品の差分

	変更時期	変更の目的	主な変更内容
①	20■年■月 (RIME 試験中)	RIME 試験実施中に生じた電極接点不良の改善	電極接点の金コーティングを腐食耐性のある■■■■■■■■■■に変更
②	20■年■月	①の改善の補完及び生産性向上	電極の構成部品である■■■■■■■■■■を廃止し、■■■■■■■■■■を使用する方法に変更
③	20■年■月	電極の劣化による導電性の問題の解決及び生産性向上	<ul style="list-style-type: none"> 後頭部電極で使用する■■■■■■■■■■を変更 前頭部電極の電極ハウジングの■■■■■■■■■■を変更

(2) 外国における使用状況

本品は、米国において 2021 年 2 月に 510(k)を取得し、2021 年 9 月から片頭痛患者に対する急性期治療を目的に使用が開始されている。また、欧州では 2019 年 7 月に認可を取得しているが、販売体制が整っていないため販売実績はない。使用目的及び使用概数は表 2 のと

おりである。

表 2 外国における使用目的及び使用概数 (2023 年 6 月 30 日時点)

国名	使用目的又は効果	使用概数
米国	The Relivion® transcutaneous electrical nerve stimulator is indicated for the acute treatment of migraine with or without aura in patients 18 years of age or older. It is a prescription device to be self-used at home. (レリビオン経皮的電気神経刺激装置は、18 歳以上の患者における前兆のある又はない片頭痛の急性期治療に使用される。在宅で患者自身が使用する処方医療機器である。)	出荷数：■■■■台 症例数：■■■■例 治療回数：■■■■回
欧州	Relivion MG cephalic transcutaneous neurostimulator is intended for the treatment of migraine and is indicated for self-administered treatment by patients 18 years of age or older. (レリビオン MG 頭部経皮的神経刺激装置は、片頭痛の治療を目的として、18 歳以上の患者が自己治療に使用する。)	販売実績なし

(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

2023 年 6 月 30 日時点までに米国で報告された本品と関連がある不具合及び有害事象は■■■■件であり、使用症例数及び総治療回数に対する発生率は表 3 のとおりである。治療後の倦怠感、耳に関する訴え（痛み、こもり、耳鳴り）、眼刺激、眼の痙攣及び神経痛は予期しない事象であった。他の事象はいずれも予期された事象であり、重篤な有害事象は確認されなかった。

表 3 米国で報告された本品と関連がある不具合及び有害事象

事象名	発生件数	発生率(%)*1	発生率(%)*2
治療後の目のかすみ、倦怠感	■■■■	0.069	0.001
眩暈	■■■■	0.069	0.001
耳に関する訴え（痛み、こもり、耳鳴り）	■■■■	0.206	0.004
眼刺激	■■■■	0.069	0.001
眼の痙攣	■■■■	0.137	0.003
頭痛/片頭痛	■■■■	2.745	0.052
頭痛/片頭痛及び吐き気	■■■■	0.137	0.003
頭痛及び眩暈	■■■■	0.069	0.001
吐き気	■■■■	0.069	0.001
治療中又は治療後の吐き気と眩暈	■■■■	0.069	0.001
筋肉の活性化	■■■■	0.069	0.001
神経痛	■■■■	0.137	0.003
疼痛	■■■■	1.167	0.022
疼痛（デバイスの過度な締め付けによる）	■■■■	0.206	0.004
治療終了後の持続的なピリピリ感	■■■■	0.069	0.001
治療中及び治療後の頭皮のしびれ感	■■■■	0.137	0.003
皮膚刺激/皮膚反応	■■■■	1.784	0.034
治療中の不快な感覚	■■■■	0.755	0.014

*1 使用症例数(■■■■例)に対する発生率

*2 総治療回数(■■■■回)に対する発生率

<総合機構における審査の概要>

発生率も踏まえて、後述するへ項で併せて評価する。

ロ. 仕様の設定に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格として、刺激出力（刺激パラメータ及び出力特性）、電流分布、電極の耐久性（前頭部電極及び後頭部電極）、XXXXXXXXXX、電気的安全性、電磁両立性、ホームヘルスケア環境で使用する医用電気機器及び医用電気システムに対する要求事項、神経及び筋刺激装置の基礎安全及び基本性能の個別要求事項、並びに生物学的安全性が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、電極の耐久性について、前頭部電極と後頭部電極で規格が異なることの妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

当初、後頭部電極は前頭部電極と同様の試験方法及び判定基準（XXXXXXXXXX）で電極耐久性試験を実施していたが、RIME 試験中に後頭部電極において不具合や劣化（金コーティングの腐食による電極のXXXXXXXXXXの上昇）が認められたことより、後頭部電極の耐久性試験では、XXXXXXXXXXではなくXXXXXXXXXXが判定基準として採用された。後頭部電極について、実施した試験の試験方法及び判定基準に従って規格を設定する。

総合機構は、後頭部電極で生じうる不具合を検出しやすくする目的で前頭部電極と異なる規格が立てられていることから、申請者の説明は妥当と考える。その他の性能及び安全性に関する規格の設定項目、規格値の妥当性を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 物理的・化学的特性

<提出された資料の概略>

本品の物理的・化学的特性について、物理的パラメータの検証の試験成績に関する資料が提出された。なお、本試験には表 1 における③の設計変更前のヘッドセットが検体として用いられた。③の設計変更は物理的パラメータの計測箇所・項目に影響する変更ではないため、当該変更前のヘッドセットを用いて評価することは妥当と説明された。試験の結果、設定された判定基準に適合しており、本品の物理的パラメータが製品仕様に準拠していることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的・化学的特性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 電気的安全性、電磁両立性

<提出された資料の概略>

本品の電気的安全性及び電磁両立性について、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項を定めた国際規格（IEC 60601-1:2005/(R)2012+A1:2012）、医用電気機器の電磁両立性について定めた国際規格（IEC 60601-1-2:2014）並びに神経及び筋刺激装置の基礎安全及び基本性能の個別要求事項について定めた国際規格（IEC 60601-2-10:2016）に適合することを示す資料が提出された。また、ヘッドセットと患者用モバイルアプリケーションを Bluetooth 接続した場合の動作検証に関する資料が提出された。なお、当該試験には表 1 における②の設計変更前のヘッドセットが検体として用いられたが、②及び③の変更は電気的安全性や電磁両立性を担保するための構造や仕様に影響を与える変更ではないため、当該変更前のヘッドセットを用いて実施された試験結果を基に本品の電気的安全性、電磁両立性並びに刺激装置の基礎安全及び基本性能について評価することは妥当と説明された。試験の結果、いずれも規格に適合しており、本品の電気的安全性及び電磁両立性が確保されていることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(4) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本品のヘッドセット及び電極パッドの生物学的安全性については、健常な皮膚表面に長期的（30 日を超える）に接触する表面接触医療機器に該当する試験項目が選択され、細胞毒性、感作性及び皮内反応の試験成績に関する資料が提出された。試験の結果、問題となる所見は認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(5) 機械的安全性

<提出された資料の概略>

本品の機械的安全性について、ホームヘルスケア環境で使用する医用電気機器及び医用電気システムに対する要求事項を定めた国際規格（IEC 60601-1-11:2015+A1:2022）に適合することを示す資料及び環境試験の試験成績に関する資料が提出された。なお、本試験には表1における②の設計変更前のヘッドセットが検体として用いられたが、②及び③の変更は機械的安全性を担保するための構造や仕様に影響を与える変更ではないため、当該変更前のヘッドセットを用いて実施された試験結果を基に本品の機械的安全性について評価することは妥当と説明された。試験の結果、いずれも規格に適合しており、本品の機械的安全性が確保されていることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、機械的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(6) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本品の耐久性について、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXの試験成績に関する資料が提出された。なお、XXXXXXXXXX以外には表1における②又は③の変更前のヘッドセットが検体として用いられたが、各試験について試験後に実施された設計変更が影響を与えないことは確認しており、設計変更前のヘッドセットを用いて実施された試験結果を基に本品の耐久性について評価することは妥当と説明された。試験の結果、いずれも規格に適合しており、本品の耐久性が確保されていることが示された。

<総合機構における審査の概要>

本品の安定性の評価に関する申請者の説明は、以下のとおりであった。

安定性の評価について、本品において患者皮膚表面に接触する部分には、シリコンやポリアミド等の経時的な安定性が広く知られている原材料を使用しており、3年以上の安定性が担保されている。

総合機構は、申請者の説明は妥当と考え、安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(7) 性能

<提出された資料の概略>

本品の性能について、ハードウェア機能の検証、電流分布、電極（非単回使用部品）耐久性、並びにヘッドセット、モバイルアプリケーション及び医師用インターフェースのソフトウェアテストの試験成績に関する資料が提出された。なお、電流分布試験（）、電極耐久性試験（）、には表1における②の設計変更前のヘッドセットが検体として用いられたが、②及び③の設計変更前後では、後頭部電極を除いて本品と同一であるため、設計変更前のヘッドセットを用いて実施された試験結果を基に当該試験について評価することは妥当と説明された。試験の結果、いずれも規格に適合しており、本品の性能が確保されていることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(8) 使用方法

<提出された資料の概略>

本品の使用方法については、ユーザビリティに関する国際規格（IEC 60601-1-6:2013 及び IEC 62366:2015）への適合を確認していることから、使用方法に関する資料の提出は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、使用方法に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

(9) IEC 62304 への適合性

<提出された資料の概略>

医療機器ソフトウェアのソフトウェアライフサイクルプロセスを規定した国際規格（IEC 62304:2015）に適合することを示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、IEC 62304 への適合性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労

働省告示第 122 号) への適合性を宣言する旨説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の基本要件への適合性について審査した。

- 1) 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項及びト項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、適切な患者選択、使用者へのトレーニングの実施、適正使用指針の遵守等が重要と考える。このため、必要な措置を講ずるよう、承認条件を付すこととした。

- 2) 医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第 2 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項及びト項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本邦における本品の有効性及び安全性に係る臨床成績はないことから、本邦での臨床使用実態下における有効性及び安全性を評価する必要があると判断し、使用成績調査の実施を指示した。

- 3) 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、以下のとおり判断した。

上述のロ項 (7) の<総合機構における審査の概要>で述べたように、本品の性能について確認した。また、後述するへ項及びト項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、臨床試験において本品の成績は良好であり、適切な患者選択を行うことで、有効かつ安全に使用可能であることが確認されたことから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。

- 4) 医療機器の有効期間又は耐用期間について定めた第 4 条への適合性については、上述のロ項 (6) の<総合機構における審査の概要>で述べたように、本品の安定性及び耐久性について確認したことから、第 4 条への適合性は問題ないと判断した。

- 5) 医療機器の化学的特性、生物学的安全性等について定めた第 7 条への適合性については、上述のロ項 (4) で述べたように、本品の生物学的安全性等に関する妥当性が示されたことから、第 7 条への適合性は問題ないと判断した。

- 6) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）による使用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項及びト項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、片頭痛の急性期治療に対する診断及び治療に十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、本品の使用方法に関

して適切な指導を行うことが重要であるため、注意事項等情報、適正使用指針、トレーニング等で情報提供を行う必要があると判断した。よって、医師、対象患者、トレーニング等に関する条件を設定した適正使用指針を遵守して本品を使用する旨、注意事項等情報上で注意喚起するよう申請者に指示した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

<提出された資料の概略>

ISO14971:2019「医療機器—医療機器へのリスクマネジメントの適用」に準じ、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、上述のハ項「法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料」の<総合機構における審査の概要>で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の製造工程中に実施される検査項目に関する資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ヘ. 臨床試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

<提出された資料の概略>

本品の有効性及び安全性を検証することを目的に実施された RIME 試験（実施期間：2018年11月29日～2020年8月4日）の試験成績に関する資料が提出された。

(1) 試験方法

RIME 試験は、前兆の有無を問わない片頭痛を有する患者に対する本品の有効性及び安全性を評価する目的で、米国及びイスラエルの12施設で実施された多施設共同前向き無作為化二重盲検並行群間比較試験である。RIME 試験の概要は表4のとおりである。

表 4 RIME 試験の概要

項目	概略
試験の種類	多施設共同、前向き、2群無作為化、二重盲検、並行群間、偽治療対象試験
対象患者	前兆の有無を問わない片頭痛を有する18歳以上の患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・前兆を伴う又は伴わない片頭痛の国際頭痛分類第3版（ICHD-III）（2018年）診断基準を満たしている。 ・1か月に1～6回の片頭痛発作が報告され、その他の頭痛の発症日数が1か月に6日以下である。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・過去3か月間に頭部にボトックス治療を受けたことがある。 ・過去1か月間に眼窩上神経ブロック又は後頭神経ブロックを受けたことがある。 ・過去6か月間に、国際頭痛分類第3版（ICHD-III）（2018年）診断基準による慢性片頭痛、新規発症持続性連日性頭痛及び慢性緊張型頭痛があった。 ・1か月当たりの頭痛発症日数が10日を超えている。 ・現在、薬物乱用頭痛がある。 ・過去1か月間にオピオイド薬の使用歴がある。 ・過去1か月間にバルビツール系薬剤の使用歴がある。 ・頭部に金属／爆弾の破片又は電気機器（歯科インプラントは除く）が埋め込まれているか、心臓ペースメーカー又は植込み型又は装着型除細動器を使用している。 ・過去2週間以内に片頭痛に対する非経口注入を受けた。 ・脳神経外科的介入の既往歴がある。 ・埋込み型神経刺激装置、外科用クリップ（肩より上）又は医療用ポンプを有する。 ・刺激電極の領域に皮膚の病変又は炎症がある。 ・最近（試験前3か月以内）、脳又は顔面に外傷を負った。 ・頭囲が51cm未満又は60cm超である。
登録症例数	187例
試験期間	<ul style="list-style-type: none"> ・導入期間：28 + 10日 ・被験者登録（無作為化）後の自己練習期間：最長14日 ・治療期間：片頭痛発作が5回発生する又は無作為化来院時から70 ± 10日までのいずれか早い時点
主要有効性評価項目	治療開始2時間後に片頭痛の疼痛が緩和した被験者の割合
副次有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・治療開始2時間後に頭痛以外のMBSが改善した被験者の割合 ・治療開始1時間後に片頭痛の疼痛が緩和した被験者の割合 ・治療開始2時間後に片頭痛が消失した被験者の割合
安全性評価項目	被験者登録（無作為化）時から試験終了時までの有害事象の発生率（被験機器との因果関係の有無を問わない）
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・治療開始2時間後に頭痛以外のMBSが消失した被験者の割合 ・治療開始1時間後に疼痛が消失した被験者の割合 ・本品の効果に関して肯定的な全体的印象が得られた被験者の割合 ・治療開始2～24時間後に片頭痛の疼痛が緩和した被験者の割合

RIME試験のフローチャートを図2に示す。RIME試験では、被験者は片頭痛の特性及び発作回数に基づく適格性評価のための導入期間（28 + 10日間）の後に無作為化され、本品の使用に関するトレーニングを受けた。続いて、最長14日間の自己練習期間が設けられ、被験者はその期間中の片頭痛発作が起きていない時に30～60分間、本品を2回使用した。その後の治療期間では、被験者は片頭痛発作が最大5回発生するか、無作為化から70 ± 10

日までのいずれか早い時点までの間、片頭痛発作時に本品を使用した。本品を使用した際には、治療開始前及び治療開始 1、2、24 時間後での片頭痛の疼痛レベル (0=なし、1=軽度、2=中等度、3=重度) が被験者により記録された。さらに、片頭痛関連症状 (悪心、羞明 (まぶしさ)、音恐怖症、Most Bothersome Symptom、以下「MBS」という。) についても、治療開始前に記録され、治療開始 1、2 時間後に改善の有無が記録された。各評価時点のレスキュー薬の使用についても記録された。

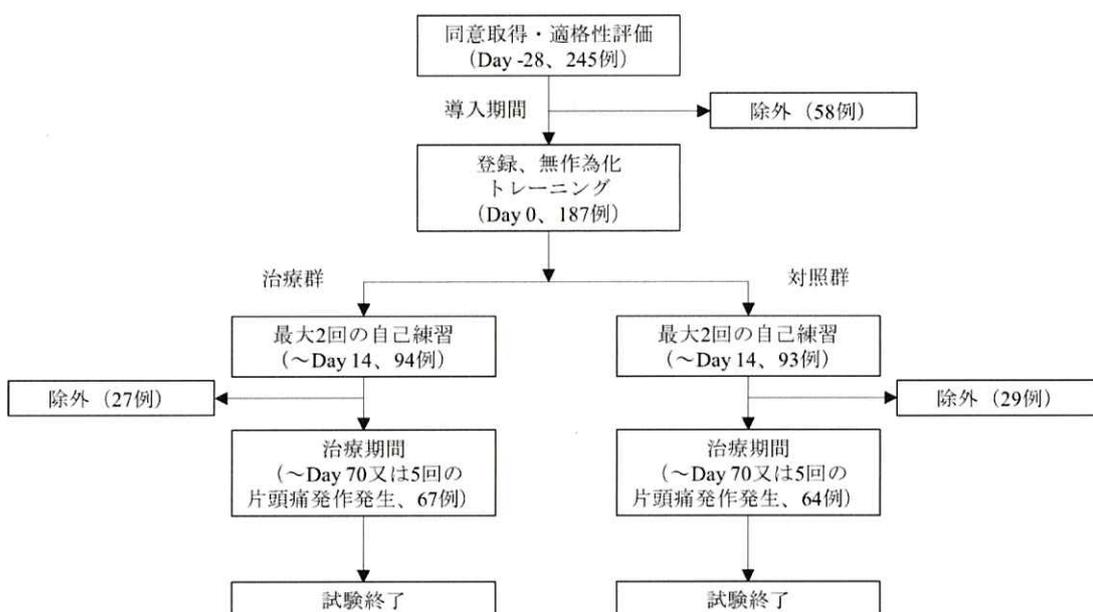


図 2 RIME 試験のフローチャート

RIME 試験における主要評価項目は「治療開始 2 時間後に片頭痛の疼痛が緩和した被験者の割合」と設定され、対照 (シヤムⁱ) 群に対する優越性が検証された。RIME 試験の登録症例数は、米国で承認済みの非侵襲的ニューロモデュレーション機器⁸⁻¹⁰及び医薬品の治療効果¹¹に関する文献 (表 5) を参考に、治療群における被験者の 45%、対照群における被験者の 25%で疼痛が緩和されると仮定し、検出力を 80%、両側有意水準を 5%、割付比を 1:1 とした際の必要症例数は 180 例となり、脱落率約 10%を考慮して、200 例と設定された。

ⁱ 治療群での出力条件 (パルス幅 μs、パルス周波数 80 Hz、最大強度 6 mA [前頭部]、12 mA [後頭部]) よりも弱い出力条件 を使用した群

表 5 RIME 試験の主要評価項目における疼痛緩和率の仮定にあたり参照された値

文献	対象機器/薬剤		治療開始又は治療完了 2 時間後の疼痛緩和	
			治療群	対照群
8	経皮的三叉神経刺激 (e-TNS)		-50% ^{*1}	-32% ^{*1*2}
9	非侵襲的迷走神経刺激 (nVNS)		40.8%	27.6% ^{*2}
10	単発経頭蓋磁気刺激 (sTMS)		72%	67% ^{*2}
11	標準用量薬剤	アルモトリプタン	48.3%	26.7%
		エレトリプタン	60.4%	
		フロバトリプタン	42.4%	
		ナラトリプタン	44.5%	
		リザトリプタン	57.1%	
		スマトリプタン	49.7%	
		ゾルミトリプタン	50.0%	
	標準用量 ODT	リザトリプタン	69.0%	
		ゾルミトリプタン	65.8%	
	標準用量鼻スプレー	スマトリプタン	52.6%	
		ゾルミトリプタン	51.3%	
	標準用量皮下注射	スマトリプタン	75.7%	
	非トリプタン	NSAID	48.0%	
アセトアミノフェン		51.7%		
アスピリン		46.1%		
麦角		38.4%		

*1 ベースラインと比較した 2 時間での痛みの強さの変化

*2 対照群はシャム治療を実施

試験の初期において、電極接点の金コーティングの腐食に由来する機器の不具合が発生し、被験者の治療部位に伝達される電気出力が部分的に低下していたことが分かった。この不具合に対しては、20██年██月██日までに是正及び予防処置が講じられた（表 1 の変更①）。20██年██月██日以前に治療を実施した被験者においては、本品による治療が適切に実施できていない可能性があることから、解析対象から除外され、これを補うために追加で最大 50 例の被験者を組み入れることとした。2020 年に COVID-19 パンデミックが発生し、COVID-19 に関する FDA ガイダンス¹²に基づき RIME 試験の継続は倫理上適切でないと判断されたため、目標症例数には達していないものの、症例登録を終了した。統計解析に関する FDA ガイダンス¹³に基づき数値による頭痛スコアの解析を評価項目に追加し、統計解析報告書が作成された。

RIME 試験での Full Analysis Set (FAS) 解析対象集団は、20██年██月██日以前に治療を実施した患者を含む無作為化されたすべての被験者、Intent To Treat (ITT) 解析対象集団は、FAS 解析対象集団のうち不具合の発生以降に自己練習を含め、本品又はシャム機器を少なくとも 1 回使用した被験者、modified Intent To Treat (mITT) 解析対象集団は、ITT 解析対象集団のうち、以下の適格条件を満たす片頭痛発作で、1 回以上の治療（自己練習は除く）を行った被験者、とそれぞれ定義された。

<片頭痛の適格条件>

- ・ 治療開始前4時間以内に鎮痛薬若しくは他の痛み止め、又は大麻を使用していない。
- ・ 片頭痛発作の発現からの経過時間が30分以内である。
- ・ 前回の片頭痛発作以降、痛みのない期間が48時間を超えている。
- ・ 片頭痛発作によって覚醒していない(片頭痛発作の発現からの経過時間が30分以内であることを担保するため)。
- ・ デバイスログの履歴で「pass」セッションの総刺激時間が30分以上で治療が行われた (pass : ■mA以上の刺激送達)。

RIME試験に登録され、無作為化されたFAS解析対象集団は187例、ITT解析対象集団は、FAS解析対象集団から56例が除外され131例となった。ITT解析対象集団のうち、治療期間中に片頭痛の適格条件を満たす片頭痛発作の治療が行われなかった22例を除外した109例がmITT解析対象集団とされた。有効性評価項目はmITT解析対象集団を用いて解析された。安全性評価項目については、20■年■月■日以前に治療を受けた被験者を解析対象に含めると、安全性の過少評価となる懸念があったことから、FAS解析対象集団に加えてITT解析対象集団でも解析が実施された。

(2) 患者背景

ITT解析対象集団の患者背景は表6に示すとおりである。

表6 患者背景 (mITT解析対象集団)

	治療群 (N=50)	対照群 (N=59)
年齢 (歳)	39.9±11.92	40.7±13.05
BMI (kg/m ²)	28.1±7.46	25.0±5.10
頭囲 (cm)	55.4±1.75	55.5±1.94
性別		
男性	16.0% (8/50)	18.6% (11/59)
女性	84.0% (42/50)	81.4% (48/59)
人種		
アジア人	0% (0/50)	5.1% (3/59)
アフリカ人又はアフリカ系アメリカ人	8.0% (4/50)	5.1% (3/59)
白人	90.0% (45/50)	88.1% (52/59)
その他	2.0% (1/50)	1.7% (1/59)
片頭痛の診断		
前兆のない片頭痛	54.0% (27/50)	62.7% (37/59)
前兆のある片頭痛	46.0% (23/50)	37.3% (22/59)
片頭痛の予防薬の使用	30.0% (15/50)	27.1% (16/59)

(3) 試験結果

1) 有効性の評価について

RIME 試験の主要評価項目は、治療開始 2 時間後に片頭痛の疼痛が緩和した被験者の割合とされた。「片頭痛の疼痛の緩和」は、疼痛レベルが重度/中等度から軽度/疼痛なしに緩和、又は軽度から疼痛なしに緩和した状態と定義された。

副次評価項目として、治療開始 2 時間後に頭痛以外の MBS が改善した被験者の割合、治療開始 1 時間後に片頭痛の疼痛が緩和した被験者の割合、及び治療開始 2 時間後に片頭痛が消失した被験者の割合が設定された。探索的評価項目として、治療開始 2 時間後に頭痛以外の MBS が消失した被験者の割合、治療開始 1 時間後に疼痛が消失した被験者の割合、本品の効果に関して肯定的な全体的印象が得られた被験者の割合、及び治療開始 2～24 時間後に片頭痛の疼痛が緩和した被験者の割合が設定された。

RIME 試験では、本品を最大 5 回使用できるが、探索的評価項目である本品の効果に関する印象については、使用回数に関わらず試験の終了時に評価し、それ以外の項目については、前述した片頭痛の適格条件を満たした初回の本品使用時に評価された。疼痛及び MBS を評価する項目は、治療開始後 2 時間以内にレスキュー薬を使用した場合は効果なしと判定された。

① 主要評価項目

主要評価項目である治療開始 2 時間後に片頭痛の疼痛が緩和した被験者の割合は、治療群 60.00%、対照群 37.29%であり、治療群で有意に高かった ($p=0.0180$) (表 7)。主要評価項目におけるベースラインの重症度は、治療群の約半数、対照群の半数以上が中等度であった (表 8)。症例数設計においては、治療群 45%、対照群 25%の被験者で疼痛が緩和されると想定されていたが、RIME 試験では各群で 15 ポイント程度高い結果が示された。この要因として、片頭痛患者を対象にした臨床研究ではプラセボ投与群で頭痛緩和が認められることがあり、RIME 試験では対照群においても機器を装着し電流を知覚することから、両群において患者の期待感により想定より高い頭痛緩和が認められたと考えられた。主要評価項目を欠測した 5 例のうち、3 例 (治療群 2 例、対照群 1 例) は、治療開始 1 時間後の疼痛レベルのデータを主要評価項目の値として用い、治療群の 1 例は治療成功、他 2 例は治療失敗とされた。残り 2 例は、治療開始 1 時間後の疼痛レベルのデータも欠測していたことから、治療失敗例とされた。なお、事前の規定に基づき、2 値データの多重補完法を用いて、5 例全てを欠測として扱う場合、5 例全てを治療成功として扱う場合、5 例全てを治療失敗として扱う場合の 3 通りの評価を実施したところ、いずれの場合も治療群の改善率が対照群を上回り、有意差も維持されていたことから、試験結果の解釈への欠測データの影響はないと判断された。

表 7 治療開始 2 時間後に片頭痛の疼痛が緩和した被験者の割合 (mITT 解析対象集団)

治療群 [95%信頼区間]	対照群 [95%信頼区間]	群間差 [95%信頼区間]	p 値 (カイ二乗検定)	p 値 (Fisher 正確検定)
60.00% (30/50) [46.18%; 72.39%]	37.29% (22/59) [26.08%; 50.05%]	22.71 [4.36; 41.06]	0.0180	0.0217

表 8 主要評価項目におけるベースラインの片頭痛の重症度 (mITT 解析対象集団)

重症度	治療群	対照群
軽度	19	14
中等度	24	37
重度	7	8
合計	50	59

② 副次評価項目

副次評価項目の結果を表 9 に示す。いずれの項目においても治療群で高い傾向が認められた。

表 9 副次評価項目の成績 (mITT 解析対象集団)

	治療群	対照群	p 値 (カイ二乗検定)	p 値 (Fisher 正確検定)
治療開始 2 時間後に頭痛以外の MBS が改善した被験者の割合	80.56 % (29/36*)	60.00% (27/45*)	0.0466	0.0558
治療開始 1 時間後に片頭痛の疼痛が緩和した被験者の割合	42.00% (21/50)	25.42% (15/59)	0.0677	0.1014
治療開始 2 時間後に片頭痛が消失した被験者の割合	46.00% (23/50)	11.86% (7/59)	<0.0001	<0.0001

* mITT 解析対象集団から、ベースライン時に MBS が発現していない被験者が除外された数

③ 探索的評価項目

探索的評価項目の結果を表 10 に示す。本品の効果に関する印象については、簡易リッカートスケール (1=非常に不満、2=不満、3=どちらでもない、4=満足、5=非常に満足) で評価され、スコア 4 以上が肯定的な印象として評価された。治療開始 2~24 時間後に片頭痛の疼痛が緩和した被験者の割合については、治療開始 2 時間後にレスキュー薬を使用することなく頭痛の緩和が得られ、その後の 22 時間にレスキュー薬の使用又は本品による追加刺激を行うことなく、中等度から重度の頭痛が発症しなかった場合と定義された。全ての探索的評価項目において、治療群の方が高い結果が認められた。

表 10 探索的評価項目の成績 (mITT 解析対象集団)

	治療群	対照群	p 値 (カイ二乗検定)
治療開始 2 時間後に頭痛以外の MBS が消失した被験者の割合	75.00% (27/36*)	46.67% (21/45*)	0.0099
治療開始 1 時間後に疼痛が消失した被験者の割合	18.00% (9/50)	3.39% (2/59)	0.0116
本品の効果に関して肯定的な全体的印象が得られた被験者の割合	60.00% (30/50)	28.81% (17/59)	0.0011
治療開始 2~24 時間後に片頭痛の疼痛が緩和した被験者の割合	48.00% (24/50)	25.42% (15/59)	0.0143

* mITT 解析対象集団から、ベースライン時に MBS が発現していない被験者が除外された数

2) 安全性の評価について

① 安全性評価項目

安全性評価項目は、被験者登録(無作為化)時から試験終了時までの有害事象の発生率(被験機器との因果関係の有無を問わない)とされ、10 例 21 件の有害事象が報告された(表 11)。内訳は治療群で 8 例 12 件(11.94%)、対照群で 2 例 9 件(3.13%)であった。重症度の内訳は、中等度が 7 件、軽度が 14 件であり、内耳の引っ掻き傷を除き介入なしに回復した。治療群で発生した 12 件のうち 7 件は、本品との関連が否定できなかったが、いずれも予期された事象であった。なお、「片頭痛」は、自己練習期間において本品装着時に生じた事象であり、「疼痛」は本品装着部位において痛みが生じた事象を指す。

表 11 有害事象の要約 (ITT 解析対象集団)

有害事象の種類	重症度	因果関係	治療群 (N=67)			対照群 (N=64)		
			件数	例数	発生率	件数	例数	発生率
治療中の不快感	軽度	あり	1	1	1.49%	3	1	1.56%
頭皮のしびれ感		あり	1	1	1.49%	-	-	-
皮膚の発赤		あり	-	-	-	3	1	1.56%
ピリピリ感		おそらくあり	1	1	1.49%	-	-	-
攣縮		おそらくなし	1	1	1.49%	-	-	-
唇の痺れ		おそらくなし	1	1	1.49%	-	-	-
COVID-19、上気道感染症、内耳の引っ掻き傷		なし	3	3	4.48%	-	-	-
頭部の圧迫/不快感	中等度	あり	-	-	-	3	1	1.56%
片頭痛		あるかもしれない	2	1	1.49%	-	-	-
疼痛		あるかもしれない	2	1	1.49%	-	-	-
合計			12	8*	11.94%	9	2*	3.13%

* 1 症例中で複数の有害事象が生じているため、上の欄の単純な合計とはならない

FAS 解析対象集団では、被験者 21 例で 51 件の有害事象が報告された。内訳は治療群で 12 例 35 件(12.77%)、対照群で 9 例 16 件(9.68%)であった。重症度の内訳は、中等度が 14 件、軽度が 37 件であった。治療群で発生した 35 件のうち 30 件は、本品との関連が否定

できなかったが、いずれも予期された事象であった。ITT 解析対象集団で報告された以外の有害事象は、頭痛、皮膚刺激、皮膚病変、そう痒感（いずれも治療群で各 1 件）、胸痛及び浮動性めまい、急性レンサ球菌性咽頭炎、膿痂疹、下痢、起立性低血圧、脊椎関節症（いずれも対照群で各 1 件）であった。介入を要した有害事象は急性レンサ球菌性咽頭炎、膿痂疹、下痢、起立性低血圧及び脊椎関節症であり、脊椎関節症のみ介入後の転帰は継続となったが、中等度の事象で重大なものではなかったことから、本品の安全性に影響を与えるものではないと判断された。脊椎関節症以外の有害事象は介入後又は介入なしに回復した。

② 不具合

FAS 解析対象集団において、機器の不具合が 19 件生じた（治療群 12 件、対照群 7 件）。不具合の内訳は後頭部電極の接触不良（12 件）、アプリケーションの応答不良（2 件）、機器の損傷（2 件）、機器の電源が入らない（1 件）、機器とアプリケーションの接続不良（1 件）、バッテリー切れ（1 件）であった。各不具合は機器の交換や装着方法の指導、アプリケーションの再インストールで対応され、不具合による有害事象の報告はなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下に述べる点を中心に審査を行った。

- (1) 試験デザインの妥当性について
- (2) 海外臨床試験の外挿可能性について
- (3) 有効性及び安全性について
- (4) 臨床的位置づけについて
- (5) 対象患者について
- (6) 製造販売後の安全対策について

(1) 試験デザインの妥当性について

1) 盲検化の妥当性について

申請者は、RIME 試験における盲検化の妥当性について、以下のとおり説明した。

RIME 試験では、米国で既に承認され、本品と作用機序が類似している CEFALY（本邦未承認）の試験デザイン^{8,14}に倣って、シャム機器でも一定の電気刺激を与えるプロトコルとした。盲検性を確保するためには、治療群、対照群ともに治療が行われていると知覚する必要があるため、電流の知覚に関する試験を行い¹⁵、当該試験結果を基に RIME 試験参加者全員が電流を知覚する値として■mA 以上の刺激が実行されていることを、片頭痛の適格条件の一つとした。RIME 試験における治療群及び対照群での本品の出力条件を表 12 に示す。シャム機器のパラメータは、CEFALY の試験デザインを参考に、電極数の差分を考慮して設定した。

RIME 試験では、盲検性が担保されていることを確認するために、被験者にいずれの群に割り付けられていると思うかを質問することで盲検化評価を実施した。片頭痛治療後に盲検性を評価した場合、片頭痛の痛みの緩和の程度により、被験者が自身の群を自覚する可能性があり、実際の治療時における盲検性を適切に評価できないことが懸念されたことから、盲検化評価は、無作為化後、片頭痛が生じていない状態で実施する機器のトレーニング後に実施した。また、RIME 試験では片頭痛発作時に本品を最大 5 回使用することができたが、同様の理由から主要評価項目はそのうちの初回治療にて評価された。治療群及び対照群では、上記トレーニング時及び実治療時にいずれも自身が心地よいと感じる強度の電流を設定した。表 12 に示すとおり、両群での電流の出力条件に差分はあるものの、治療群と対照群の患者はクロスオーバーすることはなく、患者が両機器を比較することはないため、電流強度から自身の群を判断することはできないと考える。したがって、片頭痛が生じていない状態で盲検性を確保できれば治療期間を通じた盲検性の確保ができていたものとする。

盲検化評価の結果を表 13 に示す。本評価の回答及び、回答と処置間の交互作用をロジスティック回帰モデルに加えたところ、この交互作用に関する Type III 検定の p 値は 0.9171 であった。治療群のうち 38.00% で自身が治療群であると回答しているが、60.00% が自身に割り付けられた治療がどちらか分からないと回答していること、及び上述のとおり統計学的にも差は示されていないことから、盲検性の破綻は否定できると考える。対照群では、自身が対照群であると回答したのは 10.17% のみであり、シャム機器による治療が盲検化の維持に有効であったことが示された。したがって、実施された治療に対する被験者の印象は、RIME 試験の結果に影響しなかったと考える。

表 12 本品及び CEFALY の臨床試験における治療群及び対照群での出力条件

	本品 (RIME 試験)		CEFALY (ACME 試験)		CEFALY (PREMICE 試験)	
	治療群	対照群	治療群	対照群	治療群	対照群
パルス幅 (μs)			250	250	250	30
パルス周波数 (Hz)	80		100	3	60	1
最大強度 (mA)	三叉神経チャネル	6	16	不明	16	1
	後頭神経チャネル	12	-	-	-	-

表 13 盲検化の評価 (mITT 解析対象集団)

盲検化の評価	治療群	対照群
どちらか分からない	60.00% (30/50)	77.97% (46/59)
対照群だと思う	2.00% (1/50)	10.17% (6/59)
治療群だと思う	38.00% (19/50)	11.86% (7/59)

総合機構は、盲検化評価のタイミングについて、治療実施後では治療効果により被験者が自身の割り当て群を予測できる可能性があることを踏まえ、治療実施前に片頭痛が生じていない状態で実施したトレーニング時としたことは適切であったと考える。盲検化評価の

結果（表 13）について、治療群では対照群よりも高出力での刺激が可能であったことを踏まえると、自身の割り当てられた群を正しく当てられた患者が治療群が多かった結果は致し方ないことと考えられ、治療群の 60.00%、対照群の 77.97%の被験者が自身の割り当てられた群が不明であると回答していることを踏まえると、盲検性は一定程度で確保できていたものと判断した。

2) 症例登録の早期終了の影響について

RIME 試験は、COVID-19 パンデミックの影響により、当初の目標症例数 200 例に達する前に症例登録が終了された。最終的な FAS 解析対象集団は 187 例、ITT 解析対象集団は 131 例、mITT 解析対象集団は 109 例であった。予定された登録症例数に達しなかったことが本品の臨床評価に与える影響に関する申請者の説明は以下のとおりであった。

予定症例数が登録されなかったことにより想定される統計的な影響は以下のとおり。

- ・ 検出力が約 66%に低下し、実際は治療群と対照群で有意な差があるにもかかわらず、有意な差が検出されない可能性（第 II 種の過誤）が高くなる。
- ・ p 値が大きくなりやすいため、当初の計画どおり $\alpha=0.05$ の場合に、有意水準を満たさない可能性が高くなる。

第 II 種の過誤の確率が増加するものの、当初の統計解析にて主要評価項目での p 値は約 0.0180 であり有意な差が認められた。したがって、例数の減少による影響は問題のない範囲であったと考察する。なお、有意水準は $\alpha=0.05$ から変更していないため、第 I 種の過誤への影響はないと考える。

総合機構は、申請者の説明は受け入れ可能であり、予定症例数に達しなかったことが RIME 試験の仮説検証に有利に働くものではなく、RIME 試験の解釈に疑義は生じないと判断した。

(2) 海外臨床試験の外挿性について

申請者は、海外で実施された RIME 試験の国内外挿性について、以下のとおり説明した。

本邦の頭痛の診療ガイドライン⁶は、国際的な治療エビデンスに基づいて記載されている。一部、承認されている薬剤や治療機器に差異はあるものの、治療方法の選択については国内外で差はなく、片頭痛治療に関する医療環境については国内外で大きな差は無い。片頭痛の診断基準に関しても、国際頭痛分類第 3 版⁵に基づいて行われており、国内外に差は無い。

本品は電気刺激という物理的な刺激に基づく治療装置であるが、刺激を与える眼窩上神経及び大後頭神経の走行に大きな人種差はなく、本品の電極パッドの配置は人種差及び個人差の影響を考慮した設計となっている。頭囲については、本品のアームは日本人に対して

も適切に使用可能なサイズ調整可能な設計であり、実際、RIME 試験の被験者の頭囲と日本人の平均的な頭囲に差異は認められなかった。

本品の治療原理は、頭部周辺の主要な神経経路に変調された電気信号により、後頭神経と三叉神経（眼窩上神経）を両側から活性化すると、ノルエピネフリンやセロトニンなどの抗侵害受容性神経伝達物質が放出され、痛みが抑制されると考えられるが、片頭痛の病態生理については未だ確定的な機序は示されていないのが現状であり、本品の治療原理についても同様に確定的な機序は明らかになっていない。一方で、海外で承認されている本品と類似のニューロモデュレーション機器の CEFALY が、国内でも片頭痛治療（予防）に良好な結果を示したとする報告があり¹⁶、効果に影響を及ぼすほどの人種差があることを論理的に示す根拠はない。

以上より、片頭痛に対する診断、治療、医療環境差等の外的要因及び人種差等の内的要因において、本品の有効性及び安全性に与える影響は限定的であると考えており、海外臨床試験成績を本邦に外挿することは可能と考える。

総合機構は、片頭痛に関する定義、診断基準、治療方法等の医療環境の違い（外的要因）及び本品の使用方法や効果に関する人種差、民族差（内的要因）については、国内外で本品の評価に影響を及ぼすような大きな違いはなく、RIME 試験により、国内の臨床評価を行うことは妥当と、専門協議での議論も踏まえ、判断した。

(3) 本品の有効性及び安全性について

1) 有効性について

総合機構は、本品の有効性について、以下のように考える。

片頭痛の急性期治療に期待される効果として、痛みと随伴症状を迅速に消失させることと、本邦の頭痛の診療ガイドライン⁶で示されている。RIME 試験では、治療開始 2 時間後に片頭痛の疼痛が緩和した被験者の割合について、医薬品の治療効果等を基に臨床的に意義のある値として設定された群間差 20 ポイントを超える効果が示されたことから、本品の有効性はあると考える。

国際頭痛学会における片頭痛に対する急性期治療の臨床試験ガイドライン¹⁷及びニューロモデュレーション機器の臨床試験に関するガイドライン¹⁸においては「治療開始 2 時間後における痛みの消失」を主要評価項目として設定することが推奨されている。RIME 試験では、副次評価項目として設定され、治療群と対照群では 34.14 ポイントの群間差（95%信頼区間 16.23～50.18 ポイント）が認められた。片頭痛の急性期治療薬において「治療開始 2 時間後における痛みの消失」の変化量として、トリプタン系薬剤では 6.9～39.6 ポイント（プラセボ群 10.6%、薬剤群 17.5～50.2%）¹¹、「レイボー錠」では約 20 ポイント（第 II 相試験：プラセボ群 16.6%、200 mg 投与群 40.8%、第 III 相試験：プラセボ群 8.4～21.3%、200 mg 投与群 29.3～38.8%）¹⁹の値が得られていることを踏まえると、本品でも臨床的に意義のある

効果が認められたと考えられる。

さらに、片頭痛の急性期治療薬（トリプタン系薬剤及び「レイボー錠」）の公表文献等と比較したところ、本品での治療開始2時間後の疼痛緩和76%、消失55%ⁱⁱに対し、当該薬剤での疼痛緩和42～80%、消失18～50%^{11,20,21}と、間接的な比較ではあるものの、得られている値は同程度であることが示唆された。

以上より、RIME試験の結果から、本品について臨床的に意義のある有効性が得られたことが示されたと、総合機構は判断した。

2) 安全性について

本品に予想された有害事象は、主にヘッドセット装着部位の皮膚炎や疼痛、神経関連の事象（一過性の頭皮のしびれ感、ピリピリ感、攣縮等）であった。RIME試験の結果、ITT解析対象集団では上述した予想された有害事象のほか、片頭痛や疼痛が一定程度発現した。本品との因果関係があると判断された有害事象のうち治療を要するような事象はなく、本品との因果関係を否定できない重篤な事象もなかったことから、安全性について特段の懸念はないと、総合機構は判断した。

3) 長期使用における有効性及び安全性について

RIME試験では、最長70±10日における本品の有効性及び安全性が確認されたが、本品による治療は根治療法ではなく対症療法であることを踏まえると、市販後には本品が長期間にわたり繰り返し使用されることが想定される。総合機構は、繰り返し使用された場合における本品の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

RIME試験において、被験者による本品の使用期間は、自己治療練習期間～治療期で最長70±10日である。被験者は、自己治療練習期間では片頭痛発作時以外に2回本品を使用し、治療期間では片頭痛発作時に最大で5回使用した。疼痛緩和効果と本品の使用回数との関係を表14に示す。治療回数が増えるに従い症例数が減少していることから、精度の高い比較はできないものの、治療回数を重ねた場合においても疼痛緩和率が減少するといった傾向は見られず、治療回数と治療効果に明確な相関性は見られない。さらに、治療開始2時間後に片頭痛の疼痛が緩和した被験者の割合について、全5回までの全ての治療回数での結果を含めた追加解析では、治療群64.81%、対照群43.85%（mITT解析）の結果が得られた。複数回使用した患者数が限られているため、明確な結論は提示できないものの、当該解析結果は、最初に治療が実施された片頭痛発作の解析結果（主要評価項目：治療群60.00%、対照群37.29%）と同程度であり、複数回治療による効果減弱を示唆するものではないと考える。有害事象に関しては、RIME試験において回数との明確な相関関係はみられなかった（表

ⁱⁱ 薬剤の評価と合わせるため、ベースラインで軽度であった症例を除外した値となっている。

15)。

表 14 片頭痛発作回数ごとの治療開始 2 時間後の疼痛緩和/消失

治療回数	治療群		対照群	
	疼痛緩和(消失)患者*	緩和(消失)率 (%)	疼痛緩和(消失)患者*	緩和(消失)率 (%)
1 回	29(23)/50	58(46)	22(7)/59	37(12)
2 回	19(12)/29	66(41)	15(5)/36	42(14)
3 回	10(5)/18	56(28)	11(1)/21	52(5)
4 回	6(2)/7	86(29)	6(3)/10	60(30)
5 回	3(1)/4	75(25)	2(1)/4	50(25)

* 治療開始 2 時間後の疼痛のデータが無い症例は失敗例としてカウント

表 15 治療回数別の有害事象の発生件数及び例数

治療回数	治療群		対照群	
	件数	例数	例数	件数
0 回 (自己練習)	9	6/94 (6.4%)	5	5/93 (5.4%)
1 回	11	5/77 (6.5%)	4	3/81 (3.7%)
2 回	6	3/51 (5.9%)	4	3/56 (5.4%)
3 回	4	2/33 (6.1%)	3	2/34 (5.9%)
4 回	3	1/18 (5.6%)	0	0/15 (0%)
5 回	2	1/7 (14.3%)	0	0/6 (0%)

また、本品は 2021 年 9 月から米国において実臨床での使用が開始され、2022 年 〇月までに累計 〇〇 症例 (総治療回数 〇〇 回) に使用され、患者あたりの最長使用期間は約 〇年である。当該使用実績において、本品と関連ありと判断された有害事象は 〇件 (症例数に対する発生率 4.0%、総治療回数に対する発生率 0.1%) であり、重篤な有害事象は発生しておらず、発生頻度も非常に低く、高い安全性が示されている。本品は任意のタイミングで使用を中止することが可能なため、治療効果が得られない場合に患者が本品を継続使用することは考えにくい製品であるが、当該使用実績における使用期間別の継続率 (使用継続症例数 / (使用継続症例数 + 使用中止症例数)) からは、使用期間が長期化しても継続率が低下するような傾向は示されていない。加えて、本品と類似の原理を有する CEFALY においても、2016 年 3 月に米国で承認されて以降、重篤な有害事象の発生や長期使用を否定するような報告はされていない。以上より、本品の本邦への導入に際し使用期間や回数の制限を設ける必要性はないと考える。

総合機構は、RIME 試験の成績及び米国での市販後の使用実績に基づくと、限られたデータではあるものの、治療回数及び治療期間の増大に伴う明らかな効果の低下や有害事象の増加は認められていないことから、本邦への導入に際し使用期間や回数の制限を設けないことは受け入れ可能と考える。ただし、本品の長期使用に伴う疼痛緩和効果の減弱や使用頻

度の減少が生じる可能性は否定できない。後述するとおり、本品の対象患者には慢性片頭痛も含まれ、RIME 試験よりも本品を頻回に使用するケースが想定されるため、これらの治療成績については、使用成績調査にて確認する必要があると判断した。

(4) 臨床的位置づけについて

1) 薬物療法と比較した臨床的位置づけについて

申請者は、本品の臨床的位置づけについて、片頭痛の急性期治療の新たな選択肢として、薬物療法実施の有無並びに片頭痛の重症度及び発生頻度を制限することなく、本品を片頭痛の急性期治療の第一選択に並ぶ選択肢として位置づけるとし、その理由を以下のように説明した。

- ・ 本品は非侵襲的なニューロモデュレーション機器であり、任意のタイミングで使用を中止することが可能であり、本品を使用しても疼痛緩和効果が得られない場合にはレスキュー薬としての急性期治療薬の使用が可能である。
- ・ 本品を使用することにより薬物療法の開始が遅延することが仮に生じた場合であっても、本品による疼痛緩和効果が得られない場合には薬物療法へ移行することが容易に可能である。したがって、想定される遅延期間は長くても数週間～数か月程度であると想定されることから、当該遅延により片頭痛の症状が急速に進行すること等のリスクは極めて小さく、臨床上許容可能と考えられる。なお、本品が本邦に導入された場合、本品を使用することの臨床的意義及び患者負担（手間や費用負担）の観点から既存の薬物療法で満足する患者が本品を使用することは現実的に考えにくい。また、本品を使用する場合も、急性期治療薬の使用が想定されることから、既存の薬物療法の開始タイミングが遅延する状況も現実的には考えにくい。
- ・ 以下のとおり、片頭痛全般の急性期治療における疼痛緩和を目的に本品を使用することの臨床的意義がある。
 - 薬物療法における課題として、一部の患者に対する治療効果が十分に得られないことや、有害事象の発生による患者のアドヒアランス低下、薬物療法が何らかの理由で不適となる患者が一定数存在することが指摘されており、本品は薬物によらない新たな作用機序による片頭痛急性期治療法の選択肢を提供できる。
 - 薬物療法における課題の一つとして MOH が挙げられるが、本品を使用する場合は薬剤の使用回数を軽減することが期待できる。
- ・ 間接的な比較ではあるものの、片頭痛の急性期治療における本品による疼痛緩和効果は急性期治療薬（トリプタン系薬剤及びラスミジタンコハク酸塩（販売名「レイボー錠」））と比較して劣るものではない。

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて、以下のように考える。

本邦の頭痛の診療ガイドライン⁶において、片頭痛は患者の苦痛があれば重症度に関わら

ず治療することが推奨されている。特に、片頭痛の急性期治療の目的は、片頭痛発作を確実にかつ速やかに消失させ、日常生活等への影響を最小限にすることであり、急性期治療の第一選択は薬物療法とされている。

RIME 試験により、本品を用いたニューロモデュレーションの有効性と安全性が示されたが、標準療法である薬物療法と直接的な比較試験は実施されていないため、本品と薬物療法の位置づけを明確にすることは、現時点では困難と考える。本品の安全性は高く、一定の片頭痛の緩和・消失効果を有すると考えるが、以下の理由から、本品単独で急性期治療の目的を達成することは難しく、本品を使用する際には、本品の効果が不十分な場合や本品が装着できない状況も考慮し、薬物療法と本品を組み合わせた治療戦略を立てる必要があると考える。

- ・ RIME 試験において、一部の患者においては本品では十分な効果が得られず、レスキュー薬の使用が約 30%認められたこと。
- ・ 繰り返す片頭痛に対して、その都度、本品により一貫性のある疼痛緩和・消失効果が得られることが示されていないこと。
- ・ 片頭痛の発作時に本品を装着できない状況が少なくないと想定されること。

現時点では、片頭痛に対する確立された治療法である薬物療法を第一選択とし、本品については、薬物療法と補完的に使用する新しい治療選択肢として位置づけることが適切と判断した。片頭痛の急性期治療として確立されている薬物療法は、その不応、不適、副作用・副反応によるアドヒアランスの低下、MOH などの課題があり、これにより日常生活に支障をきたしている片頭痛の患者にとって、比較的安全性の高い非薬物療法である本品の有効性はあると判断した。

2) 本品を用いた治療時の薬剤の使用について

申請者は、本品を用いた治療を行う際の薬剤の使用方法について、以下のとおり説明した。

- ① 安全面での懸念はないものの、本品と薬剤を同時使用することによる有効性は検証されていないため、本品と薬剤の同時使用は推奨されない。
- ② 本品使用後の薬剤の逐次使用については、本品の使用開始から頭痛緩和効果の発現までの時間を考慮し、本品の治療開始から 2 時間程度は様子を見ることが望ましい。
- ③ 薬剤を服用した後に本品を使用することは許容されるが、薬剤の服用から効果発現までの時間（一般的に 2 時間程度）を考慮し、薬剤の効果が不十分である場合に本品を使用すること。

②について、RIME 試験において本品で効果が得られない場合にレスキュー薬を使用した被験者がいるものの、レスキュー薬服用から 2 時間後の疼痛緩和に関するデータは収集しておらず、当該データのみでは本品による影響は判断できない。一方で、本品は電気刺激による物理刺激を行うことで治療効果を期待する医療機器であり、作用原理は薬剤の薬理作用とは異なると考えられることから、本品による効果が得られず薬剤を使用する場合にお

いても薬剤の有効性は期待できると考える。RIME 試験においてレスキュー薬が使用された場合も安全性は問題ない結果であったこと、米国での上市後にアプリで集積されたリアルワールドデータ（集積期間：2021年■月～2023年■月、患者数：■■■例、モバイルアプリケーションで報告された治療件数：■■■■件）から、本品使用に加え薬剤を使用した症例（薬剤使用のタイミングは不明）が約■■%あるものの、特に有効性・安全性について指摘された情報が無いことを踏まえると、薬剤の使用を制限する必要はないと考える。また、本品の使用終了後から薬剤服用までの間に時間を空けなければならない科学的根拠はないものの、一般的に片頭痛の急性期治療効果は治療開始 2 時間後の頭痛の消失又は明らかな軽減で判断することから、本品の治療開始から 2 時間程度は様子を見ることが望ましいと考える。

③について、薬剤使用後の本品の治療に関して有効性は検証されておらず、上乘せ効果が得られるかは明確になっていない。したがって、①のように薬剤の上乗せ効果を期待して同時使用することは推奨されないものの、作用機序の異なる本品による有効性は期待できることから、薬剤による効果が不十分である場合に限り本品が使用されることを想定している。薬剤によって効果が発現するまでの時間が異なるが、一般的な片頭痛の急性期治療の効果の判断時間として服用後 2 時間程度を想定しているため、本品を使用する場合においても服用後 2 時間後の使用を推奨する。

総合機構は、以下のように考える。

①に関する申請者の説明は適切と考える。②については、RIME 試験で本品の治療後にレスキュー薬を使用した患者が一定数存在し、その際の安全性が確認されていることから、本品使用後に残存する片頭痛に対して薬剤を使用することは妥当と考える。一方、③の使用方法については、RIME 試験の対象とはなっておらず、本品の有効性及び安全性は評価されていない。しかしながら、申請者も説明するとおり、本品と薬剤の作用原理は異なるため、薬剤で効果が得られない場合には本品で効果が得られる可能性はあり、薬剤が使用された米国市販後データにおいて、本品の安全性に大きな問題は認められていない。就業中や外出中など、本品を装着できない状況では、先に薬剤を服用せざるを得ないことを考慮すると、薬剤で十分な効果が得られない場合に、他の薬剤を追加併用する前に比較的安全性が高い本品を使用することは、薬剤の課題である副反応・副作用によるアドヒアランス低下や MOH の回避にも繋がる可能性があることから、受け入れ可能と判断した。本品と薬剤を逐次使用の際の使用間隔については、国内外のガイドラインで急性期治療の効果は服用後 2 時間で判断することが一般的とされていることから、申請者の説明は妥当と考える。

以上より、申請者の示した本品を用いた治療時の薬剤の使用に関する①～③の方針は受け入れ可能と、専門協議での議論も踏まえ、総合機構は判断した。

(5) 対象患者について

1) 慢性片頭痛の患者を対象患者に含めることについて

総合機構は、RIME 試験の対象患者から除外された慢性片頭痛及び 10 日/月以上の頭痛がある患者を本品の適応に含めることの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

RIME 試験において、慢性片頭痛及び 10 日/月以上の頭痛がある者を除外した理由は、評価の適切性の観点から片頭痛発作の発生回数を制限するためである。慢性片頭痛や高頻度片頭痛の患者では、しばしば頭痛発作の始まりが不明確であり、治療効果が無かったのか、次の発作が起こったのかの判断が難しく、有効性の分析を複雑にする可能性がある。国際頭痛学会による片頭痛に対する急性期治療の臨床試験ガイドラインにおいても、慢性片頭痛のある人が試験に参加する確率を下げるために、最大 8 回/月の発生頻度が推奨されている。

慢性片頭痛は反復性片頭痛の一部の症例で症状が進行した結果として生じるものであるが、本品において反復性片頭痛に対する急性期治療の効果は示されている。さらに、慢性片頭痛患者に対する本品の有効性を示す報告があるほか²²、本品と原理は異なるものの、三叉神経と後頭神経への直接的な刺激や、ニューロモデュレーションは慢性片頭痛を改善することが報告されている^{23,24}。また、慢性片頭痛の急性期治療は反復性片頭痛に対する急性期治療と同様に行うが、MOH への移行を抑制するため、急性期治療薬の使用日数を制限（週 2 日以下）することが望ましいとされている。本品は急性期治療薬の使用を回避する観点でも本邦における治療方針に沿った使用が可能であり、臨床的意義がある。また、RIME 試験では、副次評価項目として MBS の改善が認められており、頭痛による随伴症状の改善に寄与する可能性がある。

慢性片頭痛に対して本品を使用する場合でも、片頭痛と使用方法は同一であり、片頭痛開始時に使用し、片頭痛の痛みがなくなるか、刺激開始後 1 時間まで本品を使用する。月当たりの使用回数に制限は設けないため、使用時間及び頻度が増加することが想定されるが、米国の市販後データにおいて総治療回数に対する有害事象の発生率は 0.1%であり、当該データには本品を 90 日以上使用し使用頻度が平均 1 回/月の患者約 1 例のデータが含まれることを考慮すると、本品を一定期間、高頻度で使用した場合でも安全性に関する懸念は小さいと考えられる。

本品の本邦への導入に際しては本品の特性を理解した医師が本品の処方及び指導管理を行う方針であり、頭痛ダイアリー等の活用により、慢性片頭痛患者が本品を使用する場合の頭痛のタイプに応じた対処について適切な指導管理が可能である。有効性が認められないと判断される場合は、医師により使用が中止されるため、不応例に対して継続的に使用されることはないと考えられる。

総合機構は、申請者の説明は受け入れ可能と考え、専門協議での議論も踏まえ、慢性片頭

痛の患者を適応に含めることは可能と判断した。ただし、慢性片頭痛は反復性の片頭痛と比較して頭痛の発生頻度が高く、治療効果の有無の判別が難しくなると想定されるため、その旨も含めた本品の適切な使用方法を患者に周知する必要があると考える。これらについては添付文書やトレーニングを通じて周知するとともに、市販後の治療成績については、使用成績調査により確認することが必要と判断した。

2) 18歳未満の患者を対象患者に含めることについて

総合機構は、RIME試験の対象患者が18歳以上の患者であった一方で、本品の対象患者には年齢制限が設けられないことから、本品を18歳未満の患者に使用可能とする根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

18歳未満の患者における本品の有効性及び安全性を示すデータはないため、原則として18歳以上の患者が本品の対象患者となるが、本品の有効性が期待されること、安全性の懸念が少ないこと、及び本品を使用する臨床的意義が期待できることから、18歳未満の患者に対しても医師の判断を基に慎重に使用することができるようにすることが適切であると考える。有効性について、Scammonの発達・発育曲線によると、ヒトの神経系は12歳までにほぼ100%まで発達していることから、18歳未満であっても神経の分布や神経刺激に対する反応に成人と大きな差は無いと考えられるため、本品の効果が期待できる。安全性について、上述した有効性と同様の理由から、神経発達における安全性上の懸念は小さいと考えられる。また、頭蓋骨の厚さは年齢によって差がみられるが、厚さによらずインピーダンスが高いことから、電気刺激が頭蓋内の神経を刺激することは設計上想定されない。一方で、額の皮膚の厚さは年齢とともに厚くなる傾向があるため²⁵、18歳未満の患者ではより電気刺激を感じやすいと考えられるが、本品は電流値が可変であり、患者自身が適切な電流強度を選択するため、過度な電流の影響を受ける可能性は低く、なおかつ治療の中止が容易にできることから、有害事象の懸念も低いと考えられる。臨床的意義について、片頭痛の有病率は高校生以上では成人と大きく変わらないことから、18歳未満における潜在的な需要があると考える。

なお、18歳未満の患者に対する使用可否の判断基準については、関連学会と連携して適正使用指針において定めるとともに、添付文書にて情報提供する予定である。

総合機構は、三叉神経及び後頭神経に電気刺激を与えて疼痛を緩和するという本品の治療原理を踏まえると、18歳未満であっても18歳以上の患者と同様に解剖学的に神経が分布していれば、本品の治療効果が期待できると考える。また、申請者の説明も踏まえると、18歳未満で本品のリスクが増大するとは考えにくく、18歳未満では使用できる薬剤が限られる状況も考慮すると、新たな治療選択肢として本品を導入する意義はあると考える。18歳

未満の患者における本品の適用可否については、小児の片頭痛に精通した医師が、本品を適切に装着、操作できる患者を心身の発育状況も踏まえて選択し、保護者も含めて指導を行うことがむしろ重要であり、本品を適用可能とする年齢に関する規定は特設設ける必要はないと、専門協議での議論も踏まえ、総合機構は判断した。なお、市販後の治療成績については、使用成績調査により確認することとした。

(6) 製造販売後の安全対策について

申請者が予定する患者及び医師へのトレーニングの概要と関連学会（日本頭痛学会、日本神経学会、日本脳神経外科学会及び日本ペインクリニック学会）が作成する適正使用指針案は表 16、表 17 のとおりである。

表 16 トレーニングの概要

	項目	実施タイミング	備考
患者用	医師からの実機を用いたトレーニング	処方時	必須
	紙媒体又は電子媒体資材での使用方法のトレーニング	処方時	必須
	電話や Web を介したコールセンター担当者によるトレーニング	処方後～使用時	医師から患者への情報提供は必須、活用は任意
	Web を介した動画によるトレーニング	処方後～使用時	
	患者用アプリ内での使用手順のトレーニング	処方後～使用時	
医師用	営業部門の医療機器専任担当からのトレーニング	医師と製造販売会社の契約時	必須
	紙媒体又は電子媒体資材での医師用アプリ（PMI）の使用方法トレーニング	医師と製造販売会社の契約時	製造販売業者から医師への情報提供は必須、活用は任意

表 17 適正使用指針（案）の概要

	内容
施設要件	片頭痛の病態、経過と予後、診断、治療（参考：頭痛の診療ガイドライン 2021）を熟知し、本品についての十分な知識を有している医師（以下の＜医師要件＞参照）が本品に関する治療の責任者として配置されていること
医師要件	<ul style="list-style-type: none"> ● 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、頭痛を呈する疾患の診療に 5 年以上の臨床経験を有していること。 ● 本品の効果判定を定期的に行った上で、治療継続の是非についての判断を適切に行うことができること。 ● 頭痛を呈する疾患の診療に関連する以下の学会の専門医の認定を有していること。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 日本頭痛学会 ・ 日本神経学会 ・ 日本内科学会（総合内科専門医） ・ 日本脳神経外科学会 ・ 日本ペインクリニック学会
対象患者	処方の要否の判断にあたっては、以下の全てを満たす患者であることを確認する。

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 国際頭痛分類（ICHD 第3版）を参考に十分な診療を実施し、前兆のある又は前兆のない片頭痛、慢性片頭痛、あるいは片頭痛の疑いであることが確認されている。 2. 睡眠、食生活の指導、適正体重の維持、ストレスマネジメント等の非薬物療法の実施などにより、片頭痛の誘発因子・増悪因子の軽減策が講じられている（参考：頭痛の診療ガイドライン 2021）。 3. 本邦で既承認の片頭痛発作の急性期治療薬（トリプタン系薬剤、ラスミジタン）が①～④のうちの1つ以上の理由によって使用または継続できない、あるいはこれらの薬剤による治療を適切に行っても日常生活に支障をきたしている。 <ol style="list-style-type: none"> ① トリプタン系薬剤またはラスミジタンを適切なタイミングで3回（頭痛発作）使用しても効果が不十分* ② 忍容性が低い ③ 禁忌、又は副作用の観点から安全性への強い懸念がある ④ 薬剤の使用を望まない 4. 片頭痛の特性や本品の適切な使用方法を患者自ら理解できる 5. 18歳未満においては、片頭痛の確定診断がつく年齢である <p>*急性期治療で効果が不十分かつ片頭痛の頻度が高い場合は予防療法も検討すること</p>
--	---

現在、片頭痛の急性期治療として薬物療法が確立しているものの、効果が不十分、副作用・副反応によるアドヒアランスの低下、MOHなどが課題となっている。ニューロモデュレーションは、薬物療法と比べて安全性が高く、薬物療法と組み合わせることで、薬物療法の課題を解決することが期待される新しい治療選択肢である。したがって、本邦初のニューロモデュレーション機器である本品を有効かつ安全に国内導入するためには、片頭痛治療に精通した医師が、本品の臨床的位置づけ、使用方法、治療成績等を十分に理解し、対象となる患者に対して適切な情報提供と指導を行った上で、本品の適正使用に努めることが必要と考える。

申請者の提示したトレーニング内容は、使用開始前及び必要時に、患者及び医師に対して適切な使用方法や適応疾患など必要となる情報や操作について周知、対応される予定となっていることから妥当と判断した。関連学会が作成している適正使用指針についても、片頭痛の治療実績がある医師と医療機関において、適切な対象患者に対して本品が使用されることとなっていることから妥当と、専門協議での議論も踏まえ、総合機構は判断し、これを承認条件1として付すこととした。

ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

<提出された資料の概略>

申請者は、本品は新医療機器であり、国内に類似医療機器はないことから、表18に示す使用成績調査を予定している旨説明した。

表 18 使用成績調査の計画

調査目的	本品を使用した患者を対象に、使用実態下における有効性及び安全性を調査する。
調査対象症例	承認された使用目的又は効果、及び使用方法等に従って本品を使用する患者。
調査方法	18歳未満及び慢性片頭痛の症例：全例調査方式 上記以外の症例：中央登録方式 本品を使用する症例を登録し、患者背景、有効性・安全性に関する情報を調査する。
調査症例数 (予定)	300例（うち、18歳未満：30例、慢性片頭痛：100例をそれぞれ最低組み入れ数とする） 〔設定根拠〕 ピボタル試験での有害事象の発現率は1.49～4.48%であったことから、発現率1%の有害事象を95%以上の確率で少なくとも1例検出できる程度の症例数として300例とした。
調査実施予定期間	6年（準備期間：1年、症例登録期間：3年6か月、追跡調査期間：1年、集計解析期間：6か月）
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治療開始2時間後の疼痛の緩和率 ・ 長期使用での有効性の変化（治療開始2時間後の疼痛の緩和率の変化、片頭痛発作頻度の変化） ・ 有害事象の重篤性、治療との関連性、転帰等の集計 ・ 不具合の集計
調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者情報 ・ 本品使用前の片頭痛の状態 ・ 本品の使用状況（治療時間、前兆の有無、併用薬及びレスキュー薬の使用有無等） ・ 有効性に関する項目（疼痛評価、MBS評価） ・ 安全性に関する項目（有害事象、不具合）

<総合機構における審査の概要>

本品は、片頭痛に対する本邦初のニューロモデュレーション機器であり、承認審査に提出された臨床試験成績は18歳以上の片頭痛（慢性片頭痛は除外）を対象としたRIME試験のみであったことから、次の点について使用成績調査により情報収集を行い、必要に応じてリスク低減化や適正使用に関する追加措置を講ずる必要があると判断した。

- ・ 本邦の医療環境下における本品の安全性及び適正使用
- ・ 慢性片頭痛に対する有効性と安全性
- ・ 18歳未満の患者における有効性と安全性

症例数については、RIME試験の有害事象の発現率を踏まえて300例とすることは妥当と考える。300例の内訳は、18歳以上とリスクが同等と想定される18歳未満の症例については、使用実態と成績を確認する目的で30例、頭痛と本品の使用頻度が増える慢性片頭痛症例については、有害事象の発生傾向を分析、確認するために100例と設定された。18歳未満と慢性片頭痛の症例については、臨床成績が十分に蓄積されていないことから、全例調査とすることが妥当と判断した。

追跡調査期間については、実臨床においては、本品は長期にわたり使用されることが想定されるため、本品を用いた治療への不応性の懸念もあることから、1年間とすることが妥当

と判断した。

その他の設定された評価項目も踏まえ、申請者が計画する使用成績調査案は適切と、専門協議での議論も踏まえ、総合機構は判断し、これを承認条件2として付すこととした。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断 ＜適合性書面調査結果に対する総合機構の判断＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、頭部へ経皮的に電気神経刺激を与えることによって、片頭痛（前兆期症状の有無を問わない）の急性期治療において疼痛緩和の目的で使用される頭部用経皮末梢神経電気刺激装置である。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性と安全性について、(2) 臨床的位置づけについて、(3) 製造販売後安全対策についてであり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は、以下のとおりである。

(1) 本品の有効性と安全性について

RIME 試験により、本品に片頭痛患者の疼痛を緩和する有効性があることが示された。安全性については、本品との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められず、本品との因果関係があると判定された有害事象も一定程度発現したが、治療を要するような事象は認められなかったことから、特段の懸念はないと判断した。

慢性片頭痛患者は、頭痛発作の回数が多く、治療効果の判定及び評価が複雑となるため、RIME 試験の対象患者から除外されたが、慢性片頭痛は、反復性の片頭痛症状が進行した病態であり、慢性片頭痛患者に対する本品の有効性を示す報告もあることから、RIME 試験で示された片頭痛における疼痛緩和効果は、当該疾患にも期待できると判断した。安全性については、米国の市販後データにおいて、一定期間、高頻度に本品を用いても、本品の安全性に特段の懸念は認められなかったことを踏まえ、使用成績調査により慢性片頭痛患者における本品の有効性と安全性を確認することで、当該疾患も本申請の適応に含めることは可能と判断した。

(2) 臨床的位置づけについて

RIME 試験により、本品の一定の有効性と安全性は示されたが、片頭痛の反復に対する有効性の一貫性については十分に評価されておらず、レスキュー薬の使用も約 30%の患者で認められた。片頭痛発作を確実かつ速やかに消失させ、日常生活等への影響を最小限にすることが、片頭痛に対する急性期治療の目的であることを踏まえると、本品単独でこれを達成

することは難しく、本品を使用する際には、本品の効果が不十分な場合や本品が装着できない状況も考慮し、薬物療法と本品を組み合わせた治療戦略を立てる必要があると考える。現時点では、片頭痛に対する確立された治療法である薬物療法を第一選択とし、本品については、薬物療法と補完的に使用する新しい治療選択肢として位置づけることが適切と判断した。

(3) 製造販売後安全対策について

本品は片頭痛の急性期治療に使用される本邦初のニューロモデュレーション機器である。本品を有効かつ安全に国内導入するためには、片頭痛に対する診断や標準治療に十分な知識と経験のある医師が、本品の臨床的位置づけや使用方法、治療成績などを十分に理解し、対象となる患者に対して適切な情報提供と指導を行った上で、本品の適正使用に努めることが重要と考える。そのためには、関連学会により策定される適正使用指針の遵守が重要となることから、これを承認条件1として付すこととした。

また、設定される安全対策の充足性や RIME 試験の対象とはならなかった患者を含む本邦の実臨床における有効性及び安全性を使用成績調査により確認するとともに、必要に応じてリスク低減化や適正使用に関する追加措置を講ずることが必要と判断した。本品の使用成績評価の調査期間は6年（準備期間1年、症例登録期間3年6か月、追跡調査期間1年、集計解析期間6か月）とすることが妥当と判断し、これを承認条件2として付すこととした。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

本品は、頭部へ経皮的に電気神経刺激を与えることによって、片頭痛（前兆期症状の有無を問わない）発作時の急性期治療において疼痛緩和の目的で使用される。

<承認条件>

1. 片頭痛の急性期治療に対する診断及び治療に十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、対象となる患者に対して適切な情報提供と指導を行うよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 慢性片頭痛及び18歳未満の症例について、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使

用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は 6 年とすることが妥当と判断した。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

引用文献

- ¹ Steiner, T.J., *et al.*, GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain*, 2016. 17(1):p. 1-4.
- ² Sakai, F. *et al.*, Prevalence of migraine in Japan: A nationwide survey. *Cephalalgia*, 1997. 17(1): p. 15-22.
- ³ 鈴木, 紫., *et al.*, 高校生における一次性頭痛の特徴. *臨床神経学*, 2005. 45(10): p. 717-723.
- ⁴ Ando, N., *et al.*, Prevalence and features of migraine in Japanese junior high school students aged 12-15 yr. *Brain Dev*, 2007. 29(8): p. 482-485.
- ⁵ International Headache Society. Headache Classification, C. and 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会, 国際頭痛分類. 日本語版第3版 ed. 2018: 医学書院.
- ⁶ 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会, 頭痛の診療ガイドライン 2021. 医学書院
- ⁷ Ailani, J., *et al.*, The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*, 2021. 61(7): p. 1021-1039.
- ⁸ Chou, D.E., *et al.*, Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia*, 2019. 39(1): p. 3-14.
- ⁹ Tassorelli, C., *et al.*, Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology*, 2018. 91(4): p. e364-e373.
- ¹⁰ Lipton, R.B., *et al.*, Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2010. 9(4): p. 373-80.
- ¹¹ Cameron, C., *et al.*, Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*, 2015. 55: p. 221-235.
- ¹² FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency
- ¹³ Statistical Considerations for Clinical Trials During the COVID-19 Public Health Emergency
- ¹⁴ Schoenen, J., *et al.*, Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2013. 80(8): p. 697-704.
- ¹⁵ Daniel, O., R. Sharon, and S.J. Tepper, A device review of Relivion®: an external combined occipital and trigeminal neurostimulation (eCOT-NS) system for self-administered treatment of migraine and major depressive disorder. *Expert Rev Med Devices*, 2021. 18(4): p. 333-342.
- ¹⁶ Danno, D., *et al.*, The safety and preventive effects of a supraorbital transcutaneous stimulator in Japanese migraine patients. *Sci Rep*, 2019. 9(1): p. 9900.
- ¹⁷ Diener, H.C., *et al.*, Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalalgia*, 2019. 39(6): p. 687-710.
- ¹⁸ Tassorelli, C., *et al.*, Guidelines of the International Headache Society for clinical trials with neuromodulation devices for the treatment of migraine. *Cephalalgia*, 2021. 41(11-12): p. 1135-1151.
- ¹⁹ 令和3年11月16日 「レイボー錠」 審査報告書
- ²⁰ Sakai, F., *et al.*, Phase 2 randomized placebo-controlled study of lasmiditan for the acute treatment of migraine in Japanese patients. *Headache*, 2021. 61(5): p. 755-765.
- ²¹ Goadsby, P.J., *et al.*, Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*, 2019. 142(7): p. 1894-1904.
- ²² Daniel, O., *et al.*, A device review of Relivion®: an external combined occipital and trigeminal neurostimulation (eCOT-NS) system for self-administered treatment of migraine and major depressive disorder. *Expert Review of Medical Devices*, 2021. 18(4): p. 333-342.
- ²³ Hann, S., *et al.*, Dual occipital and supraorbital nerve stimulation for chronic migraine: a single-center experience, review of literature, and surgical considerations. *Neurosurgical focus*, 2013. 35(3): p. 1-8.
- ²⁴ Reed, K.L., *et al.*, Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: Initial experience. *Cephalalgia*, 2010. 30(3): p. 260-271.
- ²⁵ Gildenberg, P.L., History of Electrical Neuromodulation for Chronic Pain. *Pain Medicine*, 2006. 7(S1): p. S7-S13.